



A. PATHAK
Service de Pharmacologie Clinique,
Service de Cardiologie
Pôle cardiovasculaire et Métabolique,
CHU, Toulouse.

Histoire naturelle des cardiopathies idiopathiques

La CMD est fréquente mais constitue un diagnostic d'élimination. Sa symptomatologie est celle de l'insuffisance cardiaque même si certaines étiologies se caractérisent par des signes supplémentaires spécifiques.

Malgré les progrès des dernières années, la morbidité et la mortalité associées à cette pathologie restent élevées.

Le traitement est généralement celui d'une insuffisance cardiaque, avec recours à la transplantation cardiaque ou à l'assistance circulatoire si nécessaire.

Parmi les étiologies, on retiendra la myocardite dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et au mieux histologiques. La prise en charge de la myocardite aiguë comprend repos et traitement symptomatique de la dysfonction ventriculaire gauche. La prise en charge au long cours d'une cardiopathie d'origine myocarditique est la même que la prise en charge d'une insuffisance cardiaque traditionnelle. Un certain nombre de traitements immunomodulateurs sont en cours d'évaluation, leur utilisation à ce jour repose sur des essais dont le niveau de preuve reste faible.

Selon l'OMS, les cardiomyopathies sont classées en cardiopathies dilatées, cardiopathies hypertrophiques, cardiopathies restrictives et dysplasies arythmogènes du ventricule droit. La publication l'an dernier d'une nouvelle classification a probablement simplifié en partie la nosologie de ces affections, distinguant au sein des cardiopathies primitives : les cardiopathies génétiques (comprenant les DAVD, mais aussi les canalopathies), les cardiopathies acquises (qui comprennent entre autres les myocardites mais aussi la cardiopathie du péripartum), et enfin les mixtes, dont la CMD [1]. Pour des raisons de simplification, nous parlerons dans cet article de la CMD en tant que définition anatomopathologique d'une cardiopathie dont l'étiologie est inexplicée, d'où le titre d'idiopathique.

Les cardiomyopathies dilatées représentent la deuxième cause d'insuffisance cardiaque après les cardiopathies ischémiques et encore la première cause de transplantation cardiaque (du fait de l'âge relativement jeune des patients). Les formes pures sont les plus fréquentes, mais il n'est pas rare de rencontrer, chez certains patients, des formes mixtes.

A l'examen anatomopathologique, on retrouve une dilatation majeure des cavités cardiaques qui touche préférentiellement le ventricule gauche. La dilatation entraîne généralement une dilatation des anneaux valvulaires à l'origine des dysfonctions valvulaires fonctionnelles. Le poids du cœur est augmenté, mais l'épaisseur des parois est sensiblement normale. L'histologie retrouve une désorganisation de l'architecture avec un mélange de cardiomyocytes hypertrophiés ou atrophiés, plages de fibrose interstitielles et infiltrats cellulaires.

La CMD est la forme la plus fréquente des cardiopathies et constitue la première cause de transplantation cardiaque. Généralement, une dysfonction systolique est présente, conduisant à une symptomatologie d'insuffisance cardiaque. Dans certains cas, le ventricule droit peut être touché, accroissant ainsi la sévérité de la maladie. Chez l'adulte, l'incidence de la CMD est de 5,5 cas pour 100 000 sujets/an alors que la prévalence est proche de

► Insuffisance cardiaque terminale

36 cas/100 000 patients/an. Ces chiffres sous-estiment probablement le nombre réel de cas, d'une part parce qu'ils sont issus d'études rétrospectives, d'autre part parce que les cas peu ou pas symptomatiques sont peu représentés.

Cette affection touche préférentiellement les sujets mâles et les Noirs (multiplication du risque par 3). Le pronostic reste réservé malgré l'avènement d'un arsenal pharmaceutique dédié à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. On estime à 10 000 le nombre de décès annuel et à 46 000 les hospitalisations associées à l'évolution de la CMD [2]. Le coût de cette maladie croît de manière exponentielle et on l'estime entre 4 et 10 milliards de dollars par an aux Etats-Unis.

■ LES ETIOLOGIES DES CMD

Les progrès des dernières années n'ont pas permis d'identifier les causes de la CMD, mais trois mécanismes sont retenus pour en expliquer la genèse : génétique, viral et immunologique [3].

>>> **Les formes familiales** de la maladie représentent 20 à 30 % des cas, la transmission est essentiellement autosomique dominante, mais des transmissions autosomiques récessives et liées au chromosome X, voire mitochondriales, existent [4]. La symptomatologie ne se différencie pas des formes non génétiques. Dans ces formes, il ne faut pas oublier de réaliser une enquête familiale avec échographie de la fratrie, enfants et parents, et des tests génétiques en s'adressant à des centres de référence des maladies rares ou à des consultations de génétique (*fig. 1*).

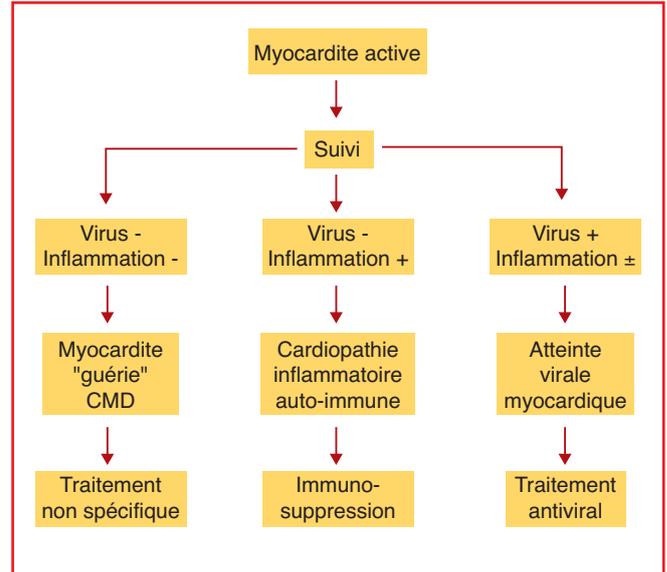


Fig. 2 : Stratégie diagnostique et thérapeutique face à une myocardite évoluant vers une CMD.

>>> L'hypothèse d'une **myocardite virale** passée inaperçue et évoluant vers une CMD est fréquente. Souvent, c'est le maintien d'un processus auto-immun qui conduit à la CMD, on estime qu'un cas de myocardite sur 10 évoluera vers la CMD. La difficulté réside dans l'absence de lésions histologiques lors de la biopsie, c'est la recherche de marqueurs moléculaires de l'infection par la réaction de PCR qui permet le plus souvent le diagnostic (*fig. 2*) [5].

>>> **Des anomalies de l'immunité humorale et cellulaire** ont été décrites au cours des CMD. On rapporte l'existence d'anticorps dirigés soit contre le récepteur β_1 , soit contre des constituants comme la myosine. Enfin, des anomalies de

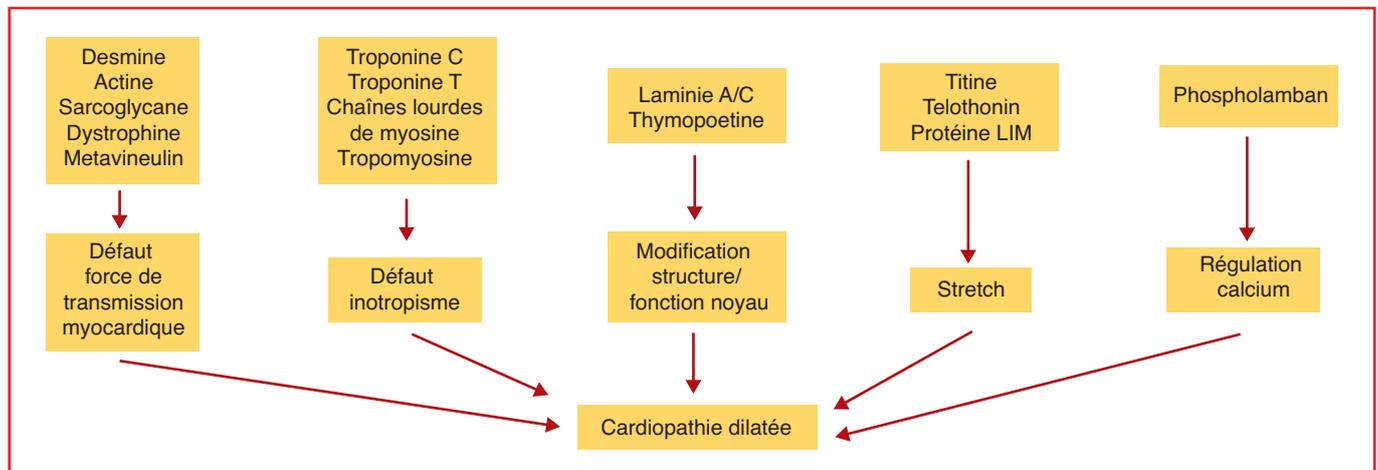


Fig. 1 : Gènes cibles responsables de CMD génétique.

l'activité de certains lymphocytes ont été imputées dans la genèse des CMD [3].

■ DIAGNOSTIC

Classiquement, la CMD reste l'apanage du sujet jeune, plutôt l'adulte de sexe masculin, entre 20 et 50 ans. Le plus souvent, c'est la dyspnée d'effort qui révèle la cardiopathie, même si la CMD peut être asymptomatique ou découverte de manière fortuite sur des données radiographiques ou électriques. D'autres signes sont associés et peuvent révéler des complications fréquemment associées à la CMD : palpitations (arythmie auriculaire ou ventriculaire), douleurs thoraciques (par diminution de la perfusion coronaire), embolies pulmonaires ou périphériques, signes de congestion pulmonaire ou périphérique.

L'examen physique, la radiographie thoracique et l'ECG n'ont rien de spécifique et les signes retrouvés sont ceux d'une insuffisance cardiaque. L'échocardiographie représente un examen essentiel puisqu'il fait le diagnostic de la dilatation cavitaire (DTD > 60 mm et FE basse) et permet de rechercher des anomalies associées comme la valvulopathie fonctionnelle ou la présence d'un thrombus intracavitaire. Cet examen permet d'éliminer des causes de CMD fréquentes (valvulopathie, ischémie) ou plus rares (infiltrat myocardique) et constitue un outil de référence pour le suivi et le pronostic.

Le diagnostic de cardiopathie dilatée idiopathique est un diagnostic d'élimination, et l'objectif du bilan reste l'élimination des causes classiques et fréquentes de CMD. L'ensemble des examens réalisés au cours du bilan d'insuffisance cardiaque a une valeur pronostique dans la CMD (Holter ECG, épreuve d'effort, VO₂). Le seul examen spécifique reste la biopsie endomyocardique et l'analyse moléculaire du tissu (immunohistologie, PCR, hybridation in situ). Ce geste permet, dans certains cas, l'identification d'un agent viral, mais les biopsies doivent être multiples et réalisées dans différents territoires pour ne pas passer à côté d'une atteinte segmentaire et focale. La présence de matériel viral ne signifie pas forcément que la CMD est secondaire à une myocardite ou que le processus inflammatoire est actif.

■ HISTOIRE NATURELLE

L'évolution naturelle de la cardiopathie est mal établie. La mortalité de cette affection est estimée à 25 % à 1 an et un malade sur deux décèdera à 5 ans. La découverte précoce des formes asymp-

tomatiques réduit ce taux à 20-30 % à 5 ans. Les causes du décès sont schématiquement l'évolution de la CMD vers une insuffisance cardiaque réfractaire dans 60 % des cas, la survenue d'une mort subite dans 30 % des cas et des complications de décubitus dont la maladie thrombo-embolique dans 10 % des cas.

■ TRAITEMENT

En l'absence de cause identifiée, le traitement de la CMD n'est pas spécifique, c'est celui de l'insuffisance cardiaque. Pour les myocardites plus particulièrement, on retiendra que :

>>> Plusieurs études expérimentales ont démontré que l'aspirine et les différents AINS étaient délétères au cours des myocardites. Les mécanismes évoqués sont une augmentation de la virulence de certains agents viraux, une inhibition de la synthèse d'interféron ou la persistance de l'activation du système immunitaire. De plus, une stimulation directe de la réplication virale a été évoquée, par analogie avec ce qui a été observé in vitro avec le virus varicelle zona (VZV). L'existence d'un spasme microvasculaire et son rôle dans le développement d'une dysfonction chronique avec remodelage ventriculaire peuvent être des explications supplémentaires. En marge de ce rôle délétère lors des myocardites, l'aspirine a été décrite comme responsable de certaines myocardites d'hypersensibilité chez l'Homme. Enfin, la confirmation récente d'une possible atténuation de l'effet favorable des IEC par l'aspirine et les différents AINS constitue une raison supplémentaire pour ne pas les prescrire. L'aspirine et les AINS sont donc à éviter.

>>> A partir de la physiopathologie des myocardites dans lesquelles le système immunitaire joue un rôle majeur, plusieurs auteurs ont évoqué un rôle bénéfique des immunosuppresseurs. Les premières études expérimentales ont permis de mieux sélectionner les sujets pouvant bénéficier d'un tel traitement en démontrant un possible effet bénéfique dans les seules myocardites à cellules géantes et un rôle délétère dans les myocardites virales. Cette hypothèse a été ultérieurement vérifiée chez l'Homme par des études non contrôlées qui retrouvaient une diminution des phénomènes inflammatoires.

Mais ces études ne sont pas randomisées et la résolution des phénomènes inflammatoires ne retient pas nécessairement sur la fonction ventriculaire ni sur le pronostic. Seule une poignée d'études contrôlées ont comparé l'effet de différents immunosuppresseurs à celui du placebo. Dans ces études, comme le Myocarditis Treatment Trial, les immunosuppresseurs étaient bien tolérés, mais n'amélioraient pas le pronostic. En dehors des atteintes cardiaques survenant dans le cadre de connectivites, la

- Il faut évoquer une CMD chez un jeune patient avec des symptômes cardiovasculaires dont la dyspnée, et une myocardite chez un patient présentant une symptomatologie CV associée à des signes inflammatoires, la dysfonction ventriculaire n'étant pas constante.
- Le traitement est symptomatique.
- Les médicaments de l'insuffisance cardiaque ont une place dans la prise en charge des myocardites qui évoluent vers une cardiopathie dilatée et dans les cardiopathies dilatées quelle que soit l'étiologie ; ils n'ont aucun intérêt au cours de la myocardite aiguë et peuvent même se révéler délétères (par exemple l'aspirine et les AINS).
- Les traitements immunomodulateurs ont des propriétés intéressantes sur le plan expérimental, mais aucune efficacité démontrée chez l'Homme. Le seul intérêt des immunosuppresseurs pourrait être la prise en charge de myocardites dans le cadre de connectivites (lupus...).

prescription d'immunosuppresseurs doit être réservée aux seules formes actives, sévères, dont l'origine virale a pu être écartée avec certitude. De plus, certains auteurs exigent la présence de critères histologiques supplémentaires avant leur prescription.

Certaines études rapportent le bénéfice du mycophénolate mofétil qui diminue le développement des myocardites à coxsackie virus B chez l'animal [3], et un cas rapporté fait état du bénéfice du cyclophosphamide dans la myocardite lupique. On ne peut que déplorer ces données parcellaires à

faible niveau de preuve. La diversité des présentations et des étiologies, l'absence de standardisation du diagnostic expliquent certainement les difficultés à la réalisation de ce genre d'essai.

A ce jour, le traitement de cette entité reste symptomatique avec le recours si nécessaire à la transplantation cardiaque ou à l'assistance circulatoire. L'optimisme est de mise, puisque dans certains cas l'évolution spontanée des myocardites et des CMD est favorable et que la survie à 5 ans progresse, mais il manque à ce jour un essai clinique méthodologiquement correct pour guider le praticien dans la gestion de ces affections [5]. ■

Bibliographie

1. MARON BJ, TOWBIN JA, THIENE G, ANTZELEVITCH C, CORRADO D, ARNETT D *et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies : an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee ; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups ; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2006 ; 113 : 1 807-16.
2. CODD MB, SUGRUE DD, GERSH BJ, MELTON LJ, III. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*, 1989 ; 80 : 564-72.
3. TOWBIN JA, LOWE AM, COLAN SD, SLEEPER LA, ORAV EJ, CLUNIE S *et al.* Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006 ; 296 : 1 867-76.
4. KARKKAINEN S, PEUHKURINEN K. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Ann Med*, 2007 ; 39 : 91-107.
5. MAGNANI JW, DEC GW. Myocarditis : current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*, 2006 ; 113 : 876-90.